



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)
Segunda Diretoria (DIRE2)
Gerência Geral de Alimentos (GGALI)
Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia (GEARE)**

PARECER Nº 0185197/24-1

Parecer Público de aprovação da segurança e eficácia da associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V para uso em suplementos alimentares destinados a crianças e jovens e adultos

Este parecer baseou-se na documentação técnico-científica apresentada por SOUTO, CORREA ADVOCACIA, CNPJ 17.458.287/0001-09, para a petição de avaliação de segurança de uso e eficácia da associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V, para uso em suplementos alimentares destinados a crianças (4-8 anos), jovens (9-18 anos) e adultos (≥ 19 anos), segundo as diretrizes das RDCs nº 839, 14 de dezembro, de 2023, e nº 241, de 26 de julho de 2018.

Código e Assunto de Petição: 4107

Número do Processo: 25351.004321/2022-48

Número do Expediente: 0047216221

1. Sumário das informações para identificação e caracterização do novo alimento ou novo ingrediente

As linhagens de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V são obtidas por meio de cultivo, centrifugação e liofilização.

Para o ingrediente *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 foram aprovadas as especificações do fabricante: Morinaga Milk Industry CO., LTD.

As informações fornecidas sobre a especificação e o processo de produção não levantam preocupações de segurança.

2. Síntese da avaliação de risco

A requerente solicita o uso da associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V em suplementos alimentares destinados a crianças, jovens e adultos (4-8 anos; 9-18 anos; ≥ 19 anos) nas quantidades de 5×10^9 UFC/dia, sendo $1,0 \times 10^9$ UFC de *B. infantis* M-63, $3,0 \times 10^9$ UFC *B. longum* BB536 e $1,0 \times 10^9$ UFC de *B. breve* M-16V.

Identidade

As informações relativas à identidade e segurança das linhagens *Bifidobacterium longum subsp. longum* BB536 e *Bifidobacterium breve* M-16V foram apresentadas em processos anteriores. A linhagem M-16V já foi aprovada para uso em fórmulas infantis para bebês e crianças de primeira infância (0 a 36 meses). A linhagem BB536 foi aprovada para uso em suplementos alimentares destinados a adultos. Os requisitos de segurança e identidade de ambas as linhagens, BB536 e M16V, foram cumpridos de acordo com a Resolução RDC n. 241/2018 para o público pretendido (crianças com mais de 4 anos e adultos).

A linhagem *Bifidobacterium longum subsp. infantis* M-63 foi identificada e caracterizada a nível de espécie e linhagem usando métodos fenotípicos e genotípicos. O número de depósito da cultura no NITE Biological Resource Center foi fornecido (BP-02623). A peticionante apresentou sequenciamento completo do genoma da linhagem M-63.

A Anvisa considera que o novo ingrediente, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* M-63, foi suficientemente caracterizado.

Segurança

A espécie *Bifidobacterium longum* está presente na lista de Presunção de Segurança Qualificada Europeia (QPS) da Autoridade Europeia de Segurança dos alimentos (EFSA).

A peticionante declara que comercializa ingredientes contendo *Bifidobacterium longum subsp. infantis* M-63 para uso em fórmulas infantis e suplementos em mercados internacionais desde 2006.

A linhagem foi avaliada quanto à resistência a antimicrobianos utilizando diferentes antibióticos, dentre eles os 9 recomendados pela EFSA (EFSA Journal 2018;16(3):5206). Os 9 antimicrobianos recomendados pelo FEEDAP foram testados. Foi possível verificar que *Bifidobacterium longum subsp. infantis* M-63 apresenta resistência à estreptomicina. Sobre a natureza da resistência à estreptomicina, a requerente apresenta documentação e estudos que comprovam a natureza intrínseca da resistência, bem como a ausência de plasmídeos na linhagem.

A sequência genômica da linhagem M-63 foi testada quanto à produção de aminas biogênicas, hemolisinas, amônia, ácidos biliares secundários, D-lactato e mucinase. O genoma da linhagem M-63 também foi pesquisado quanto à presença de genes de virulência em bancos de dados. Nenhum dos testes indicou preocupação quanto à segurança de uso da linhagem.

A linhagem M-63 foi testada em estudo subcrônico. Os investigadores concluíram que a ingestão oral de 1000 mg/kg pc/dia de *B. infantis* M-63 pó ($7,6 \times 10^{10}$ UFC *B. infantis*/kg pc/dia) por 91 dias não apresentou sinais de toxicidade. O NOAEL para este estudo foi estimado em mais de 1000 mg/kg pc/dia de pó de *B. breve* M-63, a maior dose testada.

A linhagem foi testada em ensaios em humanos com lactentes (Dupont et al., 2020; Rozé et al., 2012), crianças e jovens (Gianetti et al., 2017; Miraglia et al., 2017; Russo et al., 2017) e adultos (Ma et al., 2018; Inoue et al., 2018), não sendo relatados eventos adversos resultantes do consumo da linhagem.

A Anvisa considera que o novo ingrediente, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* M-63, não apresenta preocupação quanto à segurança de uso nas condições pleiteadas.

3. Síntese da Avaliação de eficácia

A documentação científica apresentada comprovou o benefício para a seguinte alegação: "A associação *Bifidobacterium longum subsp. longum* BB536, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V pode contribuir com a saúde do trato gastrointestinal", conforme Resolução n. 18/1999, Resolução n. 243/2018, Resolução n. 241/2018. No entanto, a alegação não foi aprovada para uso em suplementos destinados a adultos.

4. Conclusão da Anvisa

Os dados e a evidência científica apresentados não sugerem preocupações quanto à segurança da associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V nas condições e nos níveis de uso propostos. Dessa forma, considerando a documentação técnica apresentada, conclui-se que o processo especificado atende aos dispositivos legais: Resolução n. 18/1999, Resolução n. 243/2018, Resolução n. 241/2018, Resolução n. 839/2023.

4.1. Condições de aprovação:

- Nome do novo alimento ou novo ingrediente: Associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V
- Fabricante: Morinaga Milk Industry CO., LTD
- Finalidade de uso: fonte de probiótico em suplementos alimentares
- População alvo: crianças maiores que 4 anos e jovens (4-8 anos; 9-18 anos)
- Condições de uso: ---

Os alimentos adicionados da associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V devem cumprir aos requisitos sanitários necessários para sua regularização, em atendimento ao art. 10 da Resolução RDC nº 839 de 14 de dezembro de 2023.

Os novos alimentos e novos ingredientes aprovados para uso em produtos sob competência do Ministério da Agricultura e Pecuária devem atender aos requisitos sanitários necessários para sua regularização estabelecidos nas normas deste órgão.

A requerente deve atender a legislação aplicável no que se refere aos limites de contaminantes, padrões microbiológicos, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia e requisitos específicos do regulamento técnico da(s) categoria(s) do(s) produto(s). Os ingredientes com finalidade exclusivamente industrial podem utilizar aditivos e coadjuvantes previstos no respectivo regulamento técnico correspondente ao produto final, nos limites e funções autorizados no regulamento.

A ANVISA pode rever este parecer frente a novas evidências que sugiram que a associação de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 e *Bifidobacterium breve* M-16V possa representar um risco significativo para uso como alimento ou ingrediente alimentar.

A aprovação para uso do ingrediente na categoria de suplementos alimentares está condicionada à atualização da lista positiva, conforme Art. 9º da RDC 839/2023.

5. Referências

DUPONT ET AL. (2010): DUPONT C, RIVERO M, GRILLON C, BELAROUSSI N, KALINDJIAN A, MARIN V. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. Eur J Clin Nutr. 2010 Jul;64(7):765-7.

EFSA. Guidance on the characterization of microorganisms used as feed additives or as production organisms. EFSA J, 16(3):5206, 2018.

Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A, et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 2017;51(1): e5-10.

INOUE T, KOBAYASHI Y, MORI N, SAKAGAWA M, XIAO JZ, MORITANI T, SAKANE N, NAGAI N. Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. Benef Microbes. 2018 Dec 7;9(6):843-853.

MA, ZHENG FEEI & YUSOF, N. & HAMID, NURHAZWANI & LAWENKO, RONA & WAN MOHAMMAD, WAN MOHD ZAHIRUDDIN & LIONG, M.T. & SUGAHARA, H. & ODAMAKI, TOSHITAKA & XIAO, JIN-ZHONG & LEE, YEONG YEH. (2018). B. infantis M-63 improves mental health in victims with irritable bowel syndrome developed after a major flood disaster. Beneficial Microbes. ISSN 1876-2883 print, ISSN 1876-2891 online, DOI 10.3920/BM2018.0008

MIRAGLIA DEL GIUDICE M, INDOLFI C, CAPASSO M, MAIELLO N, DECIMO F, CIPRANDI G. B. mixture (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma. Ital J Pediatr. 2017.

ROZÉ ET AL (2012): ROZÉ JC, BARBAROT S, BUTEL MJ, KAPEL N, WALIGORA-DUPRIET AJ, DE MONTGOLFIER I, LEBLANC M, GODON N, SOULAINES P, DARMAUN D, RIVERO M, DUPONT C. An α -lactalbumin-enriched and symbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial. Br J Nutr. 2012 Jun;107(11):1616-22.

Russo M, Giugliano FP, Quitadamo P, Mancusi V, Miele E, Staiano A. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood. Ital J Pediatr. 2017;43(1):1-7.

Documento assinado eletronicamente por **CAROLINA ARAUJO VIEIRA**, **Técnico**, em **16/07/2024**, às **12:07:16**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm

Documento assinado eletronicamente por **LIGIA LINDNER SCHREINER**, **Conforme despacho: De acordo, Gestor**, em **16/07/2024**, às **16:44:40**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm